

## OCTROOIRAAD



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6501367

Klasse 124 hc 5 b 7 c 1 + b 2 a 1 + 2.

I. P. C. C 07 d (A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 3 februari 1965, Datum van terinzagelegging: 4 augustus 1965.  
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Merck & Co., Inc.,  
te RAHWAY, New Jersey, Ver. St. van Amerika.

Gemachtigde: Nederlandsch Octrooibureau (Ir. N. Rusting, Dr. J. G. Frielink  
en Ir. G. F. van der Beek), Zwarteweg 5, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 3 februari 1964 (No. 342,221)  
(Ver. St. van Amerika)

Korte aanduiding: Werkwijze voor het bereiden van heterocyclische stikstof-  
verbindingen.

De uitvinding heeft in het algemeen betrekking op de bereiding  
van nieuwe organische verbindingen en meer in het bijzonder op de be-  
reiding van nieuwe bicyclische stikstofverbindingen, namelijk 1,3-  
ethanopiperazine en de N-alkyl- en N-acylderivaten hiervan, uit gemak-  
kelijk verkrijgbare organische verbindingen, terwijl de uitvinding boven-  
dien betrekking heeft op de bereiding van nieuwe heterocyclische stik-  
stofverbindingen, die als tussenprodukten bij de bereiding van de ge-  
noemde stoffen worden gebruikt.

Volgens de uitvinding wordt de nieuwe verbinding 1,3-ethanopipe-  
razine met de formule volgens figuur 1 bereid. Deze nieuwe stof is bruik-  
baar als anthelminticum omdat deze actief is tegen de helminten, die  
in het algemeen als rondwormen worden aangeduid. Gewoonlijk worden door  
 deze helminten herkauwers besmet, zoals schapen, geiten en runderen,  
 alsmede eenmagige dieren, zoals varkens en paarden. Het 1,3-ethano-

5 piperazine volgens de uitvinding alsmede de onderstaand beschreven alkyl- en acyllderivaten hiervan zijn effektief bij het bestrijden van deze helminten indien zij oraal aan de besmette dieren worden toege- diend bij voorkeur in een dosering van 500 tot 1500 mg per kg lichaams- gewicht.

10 Volgens de uitvinding worden verder alkyl- en acyllderivaten van 1,3-ethanopiperazine bereid, welke verbindingen beantwoorden aan de formule volgens figuur 2, waarin R een alkylgroep, zoals een methyl-, ethyl-, propyl- en amylgroep, of een acylgroep, zoals een formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl- en valeroyl- of benzoylgroep voorstelt. Deze 4-R 1,3-ethanopiperazinen zijn eveneens bruikbaar als anthelmintica.

15 Volgens de uitvinding werd een werkwijze gevonden voor het bereiden van de bovengenoemde verbindingen uit 2-(2-hydroxyethyl) pyrazine. Eveneens heeft de uitvinding betrekking op de bereiding van nieuwe piperazineverbindingen, die bij een dergelijke synthese als tussenprodukten bruikbaar zijn.

20 Volgens de uitvinding wordt het 1,3-ethanopiperazine en de 4-alkyl- en 4-acylderivaten hiervan bereid volgens een werkwijze, die kan worden toegelicht aan de hand van het reaktieschema van figuur 3, waarin X een halogeenatoom en bij voorkeur een chloor- of broomatoom en R een alkyl- of acylgroep voorstellen. Het 1,3-ethanopiperazine met de formule IV in het reaktieschema van figuur 3 kan eveneens worden gedefinieerd als 1,4-diazabicyclo [3.2.1]-octaan.

25 Volgens de eerste trap van de werkwijze volgens de uitvinding wordt het 2-(2-hydroxyethyl) piperazine bereid door katalytische reduktie van 2-(2-hydroxyethyl) pyrazine. Deze reduktie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een geschikt oplosmiddelmilieu, zoals een alkanol, bijvoorbeeld methanol, ethanol, butanol en dergelijke. Een oplossing 30 van het pyrazine wordt met waterstof behandeld bij aanwezigheid van een geschikte hydrogeneringskatalysator. Voor dit doel verdient het de voorkeur een edelmetaalkatalysator te gebruiken, zoals platina of palladium, hoewel Raney-nikkel eveneens geschikt is. Zeer goede resultaten zijn verkregen bij toepassing van platina-oxyde als hydrogeneringskatalysator. De omzetting wordt gewoonlijk bij ongeveer kamertemperatuur uitgevoerd onder een waterstofdruk van ongeveer 0,7 tot 3,5 kg/cm<sup>2</sup>.

De omzetting wordt voortgezet, totdat de theoretische hoeveelheid waterstof is geabsorbeerd. Na afloop van deze periode wordt de katalysator verwijderd en wordt het gewenste 2-(2-hydroxyethyl) piperazine geïsoleerd door het oplosmiddelmilieu te verwijderen. Bij voorkeur wordt het produkt omgezet in di-zuuradditiezouten, zoals het hydrochloride, hydrobromide en dergelijke, daar deze zouten sterker kristallijn zijn dan de vrije base.

Het 2-(2-hydroxyethyl) piperazine, dat op de bovenbeschreven wijze wordt verkregen, wordt volgens de tweede trap van de werkwijze volgens de uitvinding omgezet in een 2-(2-halogenethyl) piperazine. Dit wordt uitgevoerd door het hydroxyethylpiperazine met een geschikt halogeneringsmiddel te halogeneren. Bij voorkeur wordt hiertoe een chloorings- of bromeringsmiddel gebruikt, zodat men de chloorethyl- of broomethyl-piperazineverbinding met de formule III in het reaktieschema van figuur 3 verkrijgt. Als geschikte halogeneringsmiddelen kunnen worden genoemd: Thionylchloride, fosfortrichloride, of -tribromide bij aanwezigheid van een amine, fosforoxychloride en chloorwaterstof/zinkchloride. De keuze van het bepaalde halogeneringsmiddel is niet overmatig kritisch, hoewel zeer bevredigende resultaten verkregen zijn onder toepassing van thionylchloride bij de bereiding van het 2-(2-chloorethyl) piperazine uit de overeenkomstige hydroxyethylverbinding. Het 2-(2-broomethyl) piperazine kan op overeenkomstige wijze uit het hydroxyethylpiperazine worden bereid. Deze halogenethylpiperazineverbindingen worden bereid in de vorm van de di-zuuradditiezouten, namelijk het di-hydrochloride of di-hydrobromide. Deze zouten zijn sterk kristallijne stoffen, die direct bij de volgende trap van de werkwijze worden gebruikt.

Volgens de uitvinding werd verder gevonden, dat het 1,3-ethanopiperazine uit een 2-(2-halogenethyl) piperazine kan worden bereid door de laatstgenoemde stof innig in aanraking te brengen met een base. De bepaalde base, die voor het uitvoeren van deze inwendige alkylerringreactie wordt gebruikt, is niet overmatig kritisch, zodat het mogelijk is een alkalimetaalhydroxyde, zoals natrium- of kaliumhydroxyde, een alkalimetaalcarbonaat, zoals natrium- of kaliumcarbonaat of een organische base, zoals bijvoorbeeld pyridine, diethylamine en dergelijke, toe te passen. De alkylering verloopt bij kamertemperatuur bin-

nen korte tijd, waarna het gewenste 1,3-ethanopiperazine op geschikte wijze kan worden geïsoleerd door bij aanwezigheid van een kleine hoeveelheid base te destilleren. Het piperazine kan als zodanig worden geïsoleerd, terwijl het eveneens in een zuuradditiezout kan worden omgezet, zoals het dihydrochloride, dihydrobromide, sulfaat, nitraat, oxalaat, 5 citraat en dergelijke.

Binnen het kader van de uitvinding vallen eveneens de 4-alkyl- en 4-acylderivaten van 1,3-ethanopiperazine. Van deze gesubstitueerde piperazinen verdienen de 4-alkyl- en 4-acylverbindingen de voorkeur, waarvan de alkylgroepen een relatief klein aantal koolstofatomen bevatten of waarvan de acylgroep afgeleid is van een alkaancarbonzuur met een klein aantal koolstofatomen of van benzoëzuur. De 4-acyl 1,3-ethanopiperazinen worden op eenvoudige wijze bereid door omzetting van het 1,3-ethanopiperazine met een geschikt acyleringsmiddel. Voor dit doel kan een zuurhalogenide, zoals een benzoylhalogenide, acetylhalogenide, propionylhalogenide en dergelijke of een alifatisch zuuranhydride bij aanwezigheid van een base, zoals pyridine, worden gebruikt. 10 Op deze wijze verkrijgt men het 4-acetyl 1,3-ethanopiperazine, het 4-benzoyl 1,3-ethanopiperazine, het 4-propionyl 1,3-ethanopiperazine 15 en het 4-butyroyl 1,3-ethanopiperazine.

De 4-alkyllderivaten van 1,3-ethanopiperazine worden op eenvoudige wijze bereid door het 1,3-ethanopiperazine innig in aanraking te brengen met een alkyleringsmiddel, zoals methyljodide, ethyljodide, propylbromide, methylbromide en dergelijke. Deze omzetting wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een inert oplosmiddel, zoals aceton of methylethylketon. De gewenste 4-alkylverbinding kan uit het reaktiemengsel volgens bekende methoden worden geïsoleerd.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden, die echter geen beperking inhouden.

30 VOORBEELD I

2-(2-hydroxyethyl) piperazine.

Men hydrogeneert 10 g 2-(2-hydroxyethyl) pyrazine in 150 cm<sup>3</sup> methanol bij kamertemperatuur onder een waterstofdruk van 2,8 kg/cm<sup>2</sup> bij aanwezigheid van 2,5 g platinaoxyde. De berekende hoeveelheid waterstof is in verloop van 20 uren geabsorbeerd. Na het verwijderen 35 van de katalysator door filtratie destilleert men het oplosmiddel in

vacuo af. Men verkrijgt het 2-(2-hydroxyethyl) piperazine als een lichtgele olie, die vast wordt maar olieachtig blijft. Een kleine hoeveelheid van deze vaste stof wordt met een overmaat chloorwaterstof in methanol behandeld. Hierbij slaat het 2-(2-hydroxyethyl) piperazine-dihydrochloride neer. Na het affiltreren en drogen vertoont deze stof een smeltpunt van ongeveer 210°C.

5 VOORBEELD II

2-(2-chloorethyl) piperazine-dihydrochloride.

Men koelt 20 g 2-(2-hydroxyethyl) piperazine in droogijs. Ver-  
10 volgens voegt men onder afkoeling met droogijs teneinde de temperatuur beneden -40°C te houden thionylchloride toe in hoeveelheden van 3 cm<sup>3</sup>. Direct na het begin van het toevoegen van het thionylchloride vormt zich een vaste stof en wordt het roeren moeilijk. Na toevoeging van 15 cm<sup>3</sup> thionylchloride is het reaktiemengsel praktisch vast. Men  
15 voegt in het totaal 100 cm<sup>3</sup> thionylchloride toe, waarna men het mengsel gedurende 5½ uren op een stoombad onder terugvloeikoeling kookt. Vervolgens koelt men de reaktiemassa tot ongeveer kamertemperatuur af; waarna men het vaste produkt door filtratie isoleert. Deze vaste stof wordt gedroogd, waarbij men het 2-(2-chloorethyl) piperazine-di-  
20 hydrochloride verkrijgt, dat bij een temperatuur van 342°C smelt. Men lost deze stof in een minimale hoeveelheid water op, waarna men deze met aceton weer neerslaat, waarbij men de praktisch zuivere stof met een smeltpunt van 348 tot 350°C (onder ontleding) verkrijgt.

25 VOORBEELD III

1.3-ethanopiperazine.

Men suspendeert 60 g 2-(2-chloorethyl) piperazine-dihydrochloride in 45 cm<sup>3</sup> water. Bij deze suspensie voegt men onder afkoeling een oplossing van 45 g natriumhydroxyde in 45 cm<sup>3</sup> water. De verkregen op-  
30 lossing wordt vijfmaal met telkens 250 cm<sup>3</sup> chloroform geextraheerd, waarna men de chloroformextrakten verenigt, op natriumsulfaat droogt en vervolgens in vacuo droogdampt, waarbij men een olie verkrijgt. Vervolgens voegt men bij het residu enige natriumhydroxydepillen, waarna men de olie onder een druk van 3 mm Hg bij een badtemperatuur beneden 100°C destilleert. Men vangt het 1,3-ethanopiperazine-destillaat op, dat bij kamertemperatuur vast wordt maar olieachtig blijft. Een gedeelte van dit produkt wordt in het dihydrochloridezout met een smeltpunt

van 348°C (onder ontleding) omgezet door het met een overmaat chloorwaterstof in methanol te behandelen.

VOORBEELD IV

4-benzoyl 1,3-ethanopiperazine.

5 Onder afkoeling behandelt men 0,5 g 1,3-ethanopiperazine in 3 cm<sup>3</sup> van een 10%'s natriumhydroxydeoplossing met benzoylchloride in vijf hoeveelheden van telkens 0,2 cm<sup>3</sup>. De oplossing wordt alkalisch gehouden. De geur van het benzoylchloride verdwijnt, terwijl een volkomen oplossing wordt verkregen. Hierna extraheert men de oplossing driemaal met telkens 5 cm<sup>3</sup> chloroform. De chloroformextrakten worden verenigd en op natriumsulfaat gedroogd. Vervolgens dampst men de chloroformoplossing in vacuo droog, waarbij men een stroop verkrijgt. Deze stroop lost men in een minimale hoeveelheid ether op. De etheroplossing wordt dan afgekoeld, waarbij het 4-benzoyl 1,3-ethanopiperazine uitkristalliseert. Het produkt wordt door filtratie geïsoleerd en uit ether herkristalliseerd, waarbij men de praktisch zuivere stof met een smeltpunt van 95 tot 97°C verkrijgt.

10

15

VOORBEELD V

4-methyl 1,3-ethanopiperazine

20 Bij een oplossing van 11,3 g 1,3-ethanopiperazine in 15 cm<sup>3</sup> acetoon voegt men langzaam onder roeren 14,2 g methyljodide. Het verkregen mengsel wordt 2 uren onder terugloeoeling gekookt, waarna men het in vacuo droogdampt. Het residu wordt dan in water opgelost en met een verdunde natriumhydroxydeoplossing alkalisch gemaakt. Vervolgens extraheert men de waterige oplossing vijfmaal met telkens 10 cm<sup>3</sup> chloroform. De chloroformextrakten worden verenigd, op natriumsulfaat gedroogd en in vacuo drooggedampt. Hierna destilleert men het op deze wijze verkregen residu in vacuo. De fraktie, die bij een temperatuur van 67 tot 70°C onder een druk van 20 mm Hg overkomt bestaat in hoofdzaak uit het 4-methyl 1,3-ethanopiperazine.

25

30

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van heterocyclische stikstofverbindingen, met kenmerk, dat men 1,3-ethanopiperazine bereidt door een 2-(2-halogenethyl) piperazine innig in aanraking te brengen met een base en het verkregen 1,3-ethanopiperazine eventueel verder tot omzetting brengt.

35

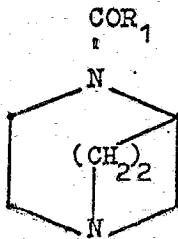
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men 2-(2-chloorethyl) piperazine innig in aanraking brengt met een alkalinmetaalhydroxyde.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men het 1,3-ethanopiperazine met een acyleringsmiddel of alkylringsmiddel omzet in een 4-acyl-, respectievelijk 4-alkyl 1,3-ethanopiperazine.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men 1,3-ethanopiperazine door behandeling met een verbinding met de formule



omzet in een verbinding



20 waarbij  $\text{R}_1$  een alkyl- of fenylgroep en X een halogeenatoom voorstellen.

5. Werkwijze voor het bereiden van heterocyclische stikstofverbindingen, met het kenmerk, dat men 2-(2-hydroxyethyl) piperazine met een halogeneringsmiddel omzet in een 2-(2-halogenethyl) piperazine.

25 6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat men 2-(2-hydroxyethyl) piperazine met thionylchloride omzet in het 2-(2-chloorethyl) piperazine.

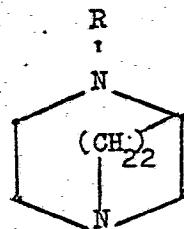
30 7. Werkwijze voor het bereiden van heterocyclische stikstofverbindingen, met het kenmerk, dat men 2-(2-hydroxyethyl) pyrazine bij aanwezigheid van een hydrogeneringskatalysator hydrogeert tot het 2-(2-hydroxyethyl) piperazine.

8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat men als hydrogeneringskatalysator een platinakatalysator gebruikt.

35 9. Werkwijze voor het bereiden van een therapeutisch aktief of medicinaal preparaat, met het kenmerk, dat men als aktieve stof een 1,3-ethanopiperazineverbinding of een zuuradditiezout

hiervan gebruikt, welke verbinding in de vorm van de vrije base beantwoordt aan de formule

5



waarin R een waterstofatoom, een alkyl- of acylgroep voorstelt.

10 10. Gevormd farmaceutisch of medicinaal preparaat verkregen volgens de werkwijze van conclusie 9.

\*\*\*\*\*

Fig. 1.

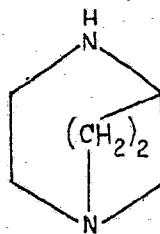


Fig. 2.

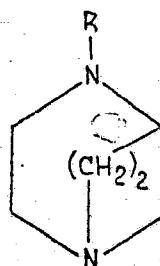
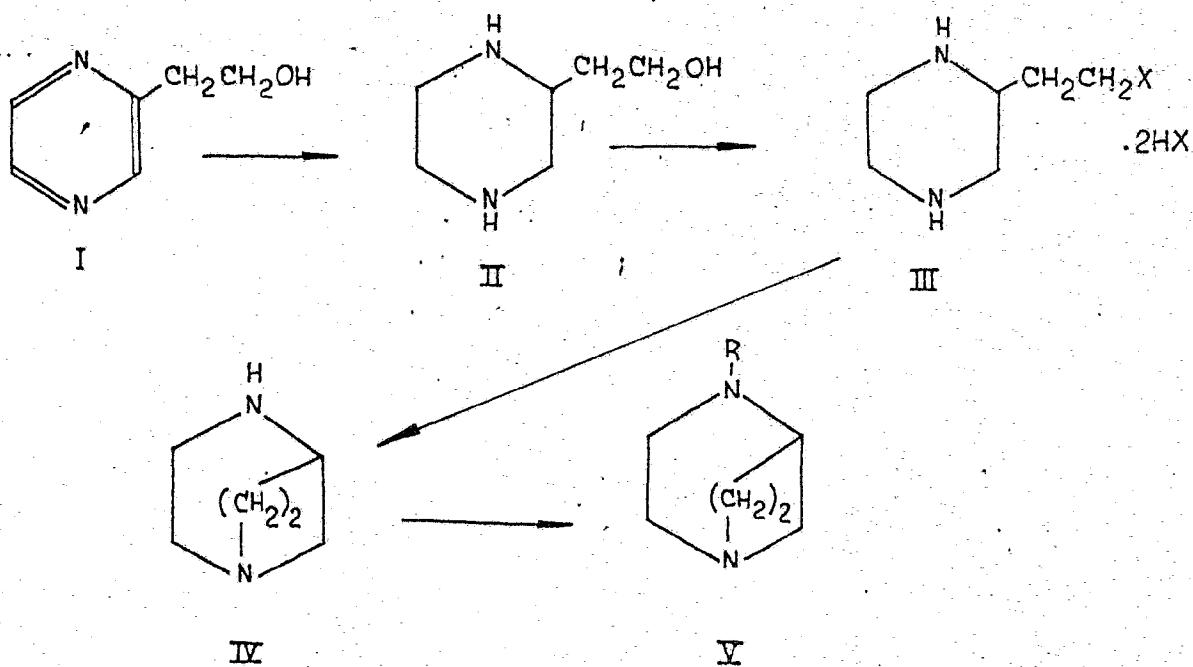


Fig. 3.



6501367